

证 明

REC'D 24 SEP 2003

WIPO

PCT

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003 08 01

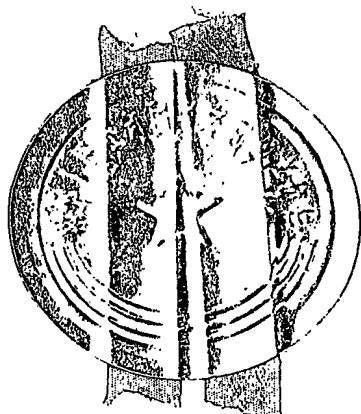
申 请 号： 03 1 50086.2

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 一种微阵列反应装置及其应用

申 请 人： 北京博奥生物芯片有限责任公司； 清华大学

发明人或设计人： 鲜飞军； 邢婉丽； 程京； 梁冬； 张亮； 王栋



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2003 年 9 月 8 日

权利要求书

1、一种微阵列反应装置，包括：

具有多个点阵区域的芯片；

具有多个凸台的盖片；

设在所述盖片上的支撑结构；

所述芯片点阵区域与所述盖片凸台之间形成的多个反应空间，所述反应空间的体积由所述支撑结构的高度及所述凸台的面积控制。

2、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述芯片的基材为载玻片。

3、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述芯片上设有一定厚度的围栏，所述围栏将所述芯片上的多个点阵区域相互分隔。

4、根据权利要求 3 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述围栏的厚度为 0.05 mm-50mm。

5、根据权利要求 3 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述围栏所围区域的形状为能将点阵围起来的封闭形状。

6、根据权利要求 3 或 5 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述围栏所围区域的形状为正方形、矩形、圆形、椭圆形或卵形。

7、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述盖片上设有用于向反应空间加样品的通孔。

8、根据权利要求 7 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述通孔的数量在 1 到 2500 之间。

9、根据权利要求 7 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述通孔与凸台的数量相等或不相等。

10、根据权利要求 7 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述通孔的横截面形状为圆形、正方形、长方形、椭圆形、卵形或其它异形。

11、根据权利要求 7 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述通孔的直径为 0.01mm-100mm。

12、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述凸台和/或点阵区域的数量为 2-2500。

13、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述凸台与点阵区域的数量相等或不相等。

14、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述凸台与点阵区域的形状和/或表面积相同或不相同。

15、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述凸台的高度为 0.01 mm—50mm。

16、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述凸台的表面形状为平面或曲面。

17、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述凸台的截面形状为方形、圆形、矩形、椭圆形或卵形。

18、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述凸台的截面积为 0.01 mm²—600 mm²。

19、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述反应空间的高度为 0.001 mm—1 mm。

20、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述反应空间的体积为 0.01 mm³—600 mm³。

21、根据权利要求 3 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述芯片、围栏和/或盖片的材料分别为玻璃、塑料、橡胶、金属、硅、陶瓷、纸中的一种或其任意组合。

22、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述盖片采用塑料材料。

23、根据权利要求 22 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述盖片通过注塑工艺制造。

24、根据权利要求 22 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述塑料材料为聚碳酸酯、有机玻璃、聚苯乙烯、ABS、聚丙烯或聚乙烯。

25、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述盖片采用玻璃材料。

26、根据权利要求 25 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述盖片采用划片、切片、胶粘结、阳极键合、超声波焊接的中一种或多种方法加工。

27、根据权利要求 3 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述围栏采用贴有双面胶的橡胶板材。

28、根据权利要求 27 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述围栏通过冲压工艺制造。

29、根据权利要求 27 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述橡胶板材的材料是硅橡胶、天然橡胶、丁腈橡胶、聚氨酯橡胶或氯丁橡胶。

30、根据权利要求 3 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述围栏采用单面胶材。

31、根据权利要求 30 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述围栏通过冲压工艺制造。

32、根据权利要求 1 所述的微阵列反应装置，其特征在于：所述点阵区域内固定有微阵列探针点。

33、一种试剂盒，包括组装材料及权利要求 1 所述的微阵列反应装置。

34、一种微阵列分析方法，包括：

1) 在权利要求 1 所述的点阵区域和/或盖片凸台上固定反应物；

2) 使所述反应物与可能含有待分析物的样品接触；

3) 评价所述待分析物与所述反应物的结合以对样品中的待分析物进行定性和/或定量检测。

35、根据权利要求 34 所述的方法，其特征在于：所述待分析物为细胞、细胞器、病毒、分子和集合体或它们的混合物。

36、根据权利要求 35 所述的方法，其特征在于：所述细胞是动物细胞、植物细胞、真菌细胞、细菌细胞、重组细胞或培养的细胞。

37、根据权利要求 35 所述的方法，其特征在于：所述细胞器是细胞核、线粒体、叶绿体、核糖体、内质网、高尔基体、溶酶体、蛋白酶体、分泌小泡、液泡或微粒体。

38、根据权利要求 35 所述的方法，其特征在于：所述分子是无机分子、有机分子或它们的混合物。

39、根据权利要求 38 所述的方法，其特征在于：所述有机分子是氨基酸、肽、蛋白质、核苷、核苷酸、寡核苷酸、核酸、维他命、单糖、寡糖、糖、脂肪或它们的混合物。

40、根据权利要求 34 所述的方法，其特征在于：所述样品为哺乳动物样品。

41、根据权利要求 40 所述的方法，其特征在于：所述哺乳动物为牛类、山羊、绵羊、马、兔、豚鼠、鼠、人、猫、猴、狗或猪。

42、根据权利要求 34 所述的方法，其特征在于：所述样品为临床样品。

43、根据权利要求 42 所述的方法，其特征在于：所述临床样品为血清、血浆、全血、痰液、脑脊液、羊水、尿液、肠胃内容物、毛发、唾液、汗液、牙龈刮擦物或活体组织。

44、根据权利要求 43 所述的方法，其特征在于：所述临床样品为人的临床样品。

45、根据权利要求 34 所述的方法，其特征在于：所述分析物与待分析物特异性

结合。

46、根据权利要求 34 所述的方法，其特征在于：所述反应物为细胞、细胞器、病毒、分子和集合体或它们的混合物。

47、根据权利要求 34 所述的方法，其特征在于：所述反应物为抗体。

48、根据权利要求 34 所述的方法，其特征在于：所述反应物为核酸。

49、根据权利要求 34 所述的方法，其特征在于：所述分析方式为直接分析、夹心分析或竞争分析。

50、根据权利要求 34 所述的方法，其特征在于：所述方法中，用不同的多个反应物分析单一待分析物。

51、根据权利要求 34 所述的方法，其特征在于：所述方法中，用不同的多个反应物分析多元待分析物。

52、根据权利要求 34 所述的方法，其特征在于：所述反应物固定在所述微阵列反应装置的点阵区域内或凸台上。

53、根据权利要求 34 所述的方法，其特征在于：所有的反应物能与待分析物结合用于分析。

54、一种用于分析待测物的试剂盒，包括权利要求 1 所述的微阵列反应装置。

55、根据权利要求 54 所述的试剂盒，其特征在于：所述试剂盒还包括多元反应物，至少一种反应物能与待分析物结合。

56、根据权利要求 54 所述的试剂盒，其特征在于：所述试剂盒还包括用试剂盒分析待分析物的使用说明。

57、一种微阵列反应装置，包括：

具有一个点阵区域的芯片；

具有一个凸台的盖片；

设在所述盖片上的支撑结构；

所述芯片点阵区域与盖片凸台之间形成一个反应空间，所述反应空间的体积由所述支撑结构的高度及所述凸台的面积控制。

58、一种试剂盒，包括组装材料及权利要求 57 所述的微阵列反应装置。

59、一种微阵列分析方法，包括：

- 1) 在权利要求 57 所述的点阵区域和(或) 盖片凸台上固定反应物；
- 2) 使所述反应物与可能含有待分析物的样品接触；
- 3) 评价所述待分析物与所述反应物的结合以对样品中的待分析物进行定性和(或) 定量。

说 明 书

一种微阵列反应装置及其应用

技术领域

本发明涉及一种微阵列反应装置及其应用，特别涉及一种可控制反应体积的微阵列反应装置及其包括该反应装置的试剂盒与利用该反应装置分析样品的方法。

背景技术

以基因芯片为例，现有的微阵列反应装置的芯片通常是普通的标准载玻片（尺寸为1英寸×3英寸）；盖片是厚度约0.1-0.2mm的扁平形状的塑料或玻璃。存在着如下一些问题：

- (1) 使用普通盖片，杂交液液膜厚度很薄，参与杂交反应的分子相对较少，导致杂交信号较低。
- (2) 采用普通盖片，杂交液覆盖的面积比点阵面积大得多，造成未在点阵区域的杂交液的浪费。这在样品稀有、昂贵时，会造成很大的浪费。
- (3) 在载玻片上进行多样品反应时，易造成杂交液的交叉污染。
- (4) 当向载玻片上加盖片时，往往需要寻找点阵的位置，操作不方便。
- (5) 在载玻片上加杂交液后再加盖片，易在反应液体中产生难以去除的气泡，直接影响反应的可靠性。

以上因素制约着微阵列基因芯片的实际应用。

发明创造内容

本发明的目的是提供一种方便、可靠的微阵列反应装置。

本发明所提供的微阵列反应装置包括：

具有多个点阵区域的芯片；

具有多个凸台的盖片；

设在所述盖片上的支撑结构；

所述芯片点阵区域与所述盖片凸台之间形成的多个反应空间，所述反应空间的体积由所述支撑结构的高度及所述凸台的面积控制。

其中，所述芯片的基材可以是载玻片。所述芯片上还可以设有一定厚度的围栏，围栏将所述芯片上的多个点阵区域予以完全相互分隔。围栏的厚度可以是0.05mm至50mm，围栏所围区域的形状可以是正方形、矩形、圆形、椭圆形、卵形等能将点阵围起来的任何封闭形状。所述盖片上可以设有用于向反应空间加样品（反应液）的通孔，通孔的数量在1到2500之间，通孔与凸台的数量相等或不相等。通孔的横截面形状

可以是圆形、正方形、长方形、椭圆形、卵形或其它异形。若所述通孔为圆形，其直径在 0.01mm 到 100mm 之间。所述微阵列反应装置具有任何恰当的凸台和/或点阵区域数量。例如：凸台和/或点阵区域的数量在 2 到 2500 之间；凸台与点阵区域的数量相等或不相等。所述凸台与点阵区域可以有任何恰当的形状与尺寸。例如：凸台与点阵区域的形状和/或表面积相同或不相同；凸台的高度可以是 0.01 mm 至 50mm；凸台的表面形状为平面或曲面；凸台的截面形状为方形、圆形、矩形、椭圆形或其它任何形状；凸台的截面积在 0.01 mm² 至 600 mm² 之间；反应空间的高度在 0.001 mm 到 1 mm 之间；反应空间的体积在 0.01 mm³ 至 600 mm³ 之间。所述芯片、围栏和/或盖片的材料可以是任何恰当的材料。例如：芯片、围栏和（或）盖片的材料可以分别是玻璃、塑料、橡胶、金属、硅、陶瓷、纸中的一种或其任意组合。如果盖片选用聚碳酸酯、有机玻璃、聚苯乙烯、ABS、聚丙烯、聚乙烯等塑料，可以优选注塑工艺制造。如果盖片选用玻璃材料，可以采用划片、切片、胶粘结、阳极键合、超声波焊接的一种或多种方法加工。所述围栏可以采用贴有双面胶的橡胶板材，通过冲压工艺制造；橡胶板材的材料是指硅橡胶、天然橡胶、丁腈橡胶、聚氨酯橡胶、氯丁橡胶等。所述围栏也可以采用单面胶材，通过冲压工艺制造。

此外，本发明还提供了另一种微阵列反应装置，包括：

具有一个点阵区域的芯片；

具有一个凸台的盖片；

设在所述盖片上的支撑结构；

所述芯片点阵区域与盖片凸台之间形成一个反应空间，所述反应空间的体积由所述支撑结构的高度及所述凸台的面积控制。

本发明的另一个目的是提供一种微阵列分析方法。

本发明所提供的微阵列分析方法包括：

1) 在所述微阵列反应装置的芯片点阵区域和/或盖片凸台上固定反应物，以便至少一种所述反应物能与待分析物结合；

2) 使所述反应物与可能含有所述待分析物的样品在合适的条件下接触，从而与所述待分析物（如果存在于该样品）结合；和

3) 评价所述待分析物与所述反应物的结合以对样品中的待分析物进行定性和（或）定量检测。

本发明提供的分析方法中，所述待分析物是细胞、细胞器、病毒、分子和集合体或它们的混合物。具体地说，所述细胞是动物细胞、植物细胞、真菌细胞、细菌细胞、重组细胞或培养的细胞，动物细胞、植物细胞、真菌细胞，细菌细胞可以来源于动物、

植物、真菌、细菌的任何属或亚属。所述细胞器是细胞核、线粒体、叶绿体、核糖体、内质网、高尔基体、溶酶体、蛋白酶体、分泌小泡、液泡或微粒体；所述分子是无机分子、有机分子或它们的混合物；所述有机分子是氨基酸、肽、蛋白质、核苷、核苷酸、寡核苷酸、核酸、维生素、单糖、寡糖、碳水化合物、脂类或它们的混合物。所述蛋白质或肽包括酶、转运蛋白如离子通道和泵、营养或储藏蛋白、收缩或运动蛋白如肌动和肌球蛋白、结构蛋白、防御蛋白和调节蛋白如抗体、激素和生长因子等。所述氨基酸包括 D- 和 L- 氨基酸，如丙氨酸 Ala (A)，精氨酸 Arg (R)，天冬酰胺 Asn (N)，天冬氨酸 Asp (D)，半胱氨酸 Cys (C)，谷氨酰氨 Gln (Q)，谷氨酸 Glu (E)，甘氨酸 Gly (G)，组氨酸 His (H)，异亮氨酸 Ile (I)，亮氨酸 Leu (L)，赖氨酸 Lys (K)，甲硫氨酸 Met (M)，苯丙氨酸 Phe (F)，脯氨酸 Pro (P)，丝氨酸 Ser (S)，苏氨酸 Thr (T)，色氨酸 Trp (W)，酪氨酸 Tyr (Y) 和缬氨酸 Val (V)。所述核酸包括单、双和三链核酸，这样的核酸样品包括 DNA 如 A-、B- 或 Z- 型 DNA，RNA 如 mRNA、tRNA 和 rRNA。所述核苷，包括腺嘌呤核苷、鸟嘌呤核苷、胞嘧啶核苷、胸腺嘧啶核苷和尿嘧啶核苷。所述核苷酸包括腺嘌呤单磷酸核苷、鸟嘌呤单磷酸核苷、胞嘧啶单磷酸核苷、尿嘧啶单磷酸核苷、腺嘌呤二磷酸核苷、鸟嘌呤二磷酸核苷、胞嘧啶二磷酸核苷、尿嘧啶二磷酸核苷、腺嘌呤三磷酸核苷、鸟嘌呤三磷酸核苷、胞嘧啶三磷酸核苷、尿嘧啶三磷酸核苷、腺嘌呤单磷酸脱氧核苷、鸟嘌呤单磷酸脱氧核苷、胞嘧啶单磷酸脱氧核苷、胸腺嘧啶单磷酸脱氧核苷、腺嘌呤二磷酸脱氧核苷、鸟嘌呤二磷酸脱氧核苷、胞嘧啶二磷酸脱氧核苷、胸腺嘧啶二磷酸脱氧核苷、腺嘌呤三磷酸脱氧核苷、鸟嘌呤三磷酸脱氧核苷、胞嘧啶三磷酸脱氧核苷、胸腺嘧啶三磷酸脱氧核苷。所述维生素包括水溶性维生素如硫胺素、核黄素、烟酸、泛酸、吡哆醇、生物素、叶酸、维生素 B12 和抗坏血酸，脂溶性维生素如维生素 A、维生素 D、维生素 E 和维生素 K 等。所述单糖包括 D- 或 L- 单糖、醛糖和酮糖，如丙糖（甘油醛），丁糖（赤藓糖和苏糖），戊糖（核糖、脱氧核糖、木糖、来苏糖和核酮），己糖（阿洛糖、阿卓糖、葡萄糖、甘露糖、古罗糖、艾杜糖、半乳糖、塔罗糖和果糖）和庚糖（景天庚糖）等。所述脂类包括任何脂类。例如：三酰基甘油，如三硬脂酸甘油脂、棕榈精、三油精、蜡；磷酸甘油酯，如磷脂酰乙醇胺、卵磷脂、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇和心肌磷脂；鞘脂如鞘磷脂、脑苷脂和神经节苷脂；甾醇，如胆固醇和斑点醇以及甾醇脂肪酸酯；饱和脂肪酸，如月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸和木焦油酸，或不饱和酸，如棕榈油酸、油酸、亚油酸、亚麻酸和花生四烯酸。

可能包含上述待分析物的样品是动植物、微生物或临床等样品。所述动物可以是非脊椎动物和脊椎动物，脊椎动物可以是鱼类、鸟类如鸡、哺乳动物如牛类、山羊、

绵羊、马、兔、豚鼠、鼠、人、猫、猴、狗或猪。所述临床样品为血清、血浆、全血、痰液、脑脊髓液、羊水、尿液、肠胃内容物、毛发、唾液、汗液、牙龈刮擦物或活体组织。这些临床样品可以来自结缔、上皮、肌肉、神经组织细胞，眼的附属器官，环旋(annulospiral)器官，听觉器官，契维茨氏器官，心室周围器官，耳蜗，临界器官，釉质器官，终末器官，女性外生殖器官，男性外生殖器官，游离器官，罗芬尼花枝状器官，生殖器官，高尔基腱器官，味器官，听力器官，女性内生殖器官，男性内生殖器官，插入(intromittent)器官，雅各布逊氏器官，神经体液器官，神经腱器官，嗅器官，耳石器官，感觉器官，嗅觉器官，螺旋器官，连合下器官，穹隆下器官，额外器官，触器官，目标器官，味觉器官，触觉器官，泌尿器官，终板脉管器官，前庭器官，前庭耳蜗器官，残遗器官，视觉器官，犁鼻器，游走(wandering)器官，韦伯(Weber)器官和齐克坎德尔(Zuckerkandl)器官，这些样品尤其是来自动物内部器官如脑、肺、肝、脾、骨髓、胸腺、心脏、淋巴、血液、骨、软骨、胰、肾、胆囊、胃、肠、睾丸、卵巢、子宫、直肠、神经系统、腺、内部血管等的细胞。来源于纤毛虫、多孔状粘土霉菌、鞭毛虫和小孢子虫目的任何属或亚属的细胞样品中的待分析物也可用本方法分析。所述微生物为真菌如酵母，细菌如真细菌或古细菌的细胞。反应物与待分析物特异性结合。所述反应物可以为细胞、细胞器、病毒、分子和集合体或它们的混合物以及抗体与核酸。

可采用直接分析、夹心分析或竞争分析的原理来实现本发明的微阵列分析。所述方法可用不同的多个反应物分析单一待分析物或用不同的多个反应物分析多元待分析物。所述多个反应物固定于芯片的多个点阵区域。所有的反应物能与待分析物结合用于分析。

本发明方法可用于检测细胞、细胞器、病毒、分子和集合体或它们的混合物之间的相互作用，例如，检测如DNA-DNA、DNA-RNA、RNA-RNA、DNA-蛋白质、RNA-蛋白质、蛋白质-蛋白质等大分子之间的相互作用。本方法还可用于检测大-小分子或小分子-小分子之间的相互作用。本方法还可用于检测多种复杂相互作用，包括两种以上组分之间的相互作用。当检测DNA-DNA、DNA-RNA、RNA-RNA之间的相互作用时，接触步骤如杂交可在适当的条件如在低、中、高严谨度下进行。

上述检测组分和目标组分之间的相互作用可用任何合适的方法如标记的方法检测。任何合适的标记均可采用。标记物包括放射、荧光、化学、酶、发光和荧光共振能量转移标记物。发光标记物为化学发光或生物发光标记物。标记物可以直接或间接地只附着或结合在待测组分、目标组分上，也可以二者都标记。结果可以是阳性或阴性信号。任何适当的分析模式包括夹心分析或竞争分析都可采用。

本发明的方法可用于检测一种待测组分与多个基因、基因片段或它们的编码产物之间的相互作用。也可以用于检测单个待测组分或物质与多个目标组分之间的相互作用。本方法更适用于高通量模式，如检测多个待测组分或物质与多个目标组分之间的相互作用。多个待测组分或物质与多个目标组分之间的相互作用可同时或连续检测。

本发明的第三个目的是提供一种试剂盒。

本发明所提供的试剂盒包括组装装材料及所述微阵列反应装置。

在实际应用中，试剂盒还应该包括其用途标签。

所述试剂盒中还包括至少一种能与待分析物结合用于微阵列分析的多元反应物和用试剂盒分析待分析物的使用说明。

本试剂盒可用于检测细胞、细胞器、病毒、分子和集合体或它们的混合物之间的相互作用，如检测大分子如 DNA-DNA、DNA-RNA、RNA-RNA、DNA-蛋白质、RNA-蛋白质、蛋白质-蛋白质等之间的相互作用。本试剂盒还可用于检测大-小分子或小分子-小分子之间的相互作用、检测多种复杂相互作用包括两种以上组分之间的相互作用。当检测 DNA-DNA、DNA-RNA、RNA-RNA 之间的相互作用时，接触步骤如杂交可在适当的条件如在低、中、高严谨度下进行。上述检测组分和目标组分之间的相互作用可用任何合适的方法如标记的方法检测。任何合适的标记均可采用。标记物包括放射、荧光、化学、酶、发光和荧光共振能量转移标记物。发光标记物为化学发光或生物发光标记物。标记物可以直接或间接地只附着或结合在待测组分、目标组分上，也可以二者都标记。结果可以是阳性或阴性信号。任何适当的分析模式包括夹心分析或竞争分析都可采用。

本试剂盒可用于检测一种待测组分与多个基因、基因片段或它们的编码产物之间的相互作用。

本试剂盒可用于检测单个待测组分或物质与多个目标组分之间的相互作用。本试剂盒更适用于高通量模式，如检测多个待测组分或物质与多个目标组分之间的相互作用。多个待测组分或物质与多个目标组分之间的相互作用可同时或连续检测。

该微阵列反应装置具有以下优点：

- (1) 样品（反应液）量利用率高，对于基因芯片，能提高杂交信号；
- (2) 反应液层厚度的均一性可以得到较好的保证；
- (3) 多样品反应时，围栏及凸台结构可以确保反应液之间无交叉污染，进而保证了反应结果的可靠性；
- (4) 在向点阵区域内加反应液时，由于有围栏提供定位参考，在载玻片上加反应液时寻找点阵位置比较方便，而且保证了反应结果的可靠性。

(5) 由于有定位结构，在加盖片的操作中不用寻找点阵的位置，既方便了操作，又保证了反应结果的可靠性。

(6) 有通孔的盖片可以有效简化加盖片和加反应液的操作，并能进一步提高操作的可重复性和反应结果的可靠性。

本发明的微阵列反应装置，可在疾病诊断、生命科学基础研究、农业及环境监测、食品卫生检测、司法鉴定等相关领域用于核酸反应、蛋白质免疫反应、蛋白质与核酸相互作用、配体反应、小分子与蛋白质或核酸相互作用。特别是，由于可以有效防止不同样品之间的交叉污染，因此可以可靠地用于同时对多样品的检测，如：在疾病诊断中可以同时诊断多人份、多种指标及多种疾病。

附图说明

图 1A 为芯片上有围栏的微阵列反应装置的组装示意图

图 1B 为图 1A 的分解图

图 2A 为图 1A 中芯片结构示意图

图 2B 为图 2A 的俯视图

图 3A 为图 1A 中盖片结构示意图

图 3B 为图 3A 的俯视图

图 4A 为盖片上有通孔的微阵列反应装置的组装示意图

图 4B 为图 4A 的分解图

图 5A 为图 4A 中芯片结构示意图

图 5B 为图 5A 的俯视图

图 6A 为图 4A 中盖片结构示意图

图 6B 为图 6A 的俯视图

图 7A 为盖片上只有一个凸台的微阵列反应装置的组装示意图

图 7B 为图 7A 的分解图

图 8A 为图 7A 中芯片结构示意图

图 8B 为图 8A 的俯视图

图 9A 为图 7A 中盖片结构示意图

图 9B 为图 9A 的俯视图

图 10A 为盖片上有两个凸台的微阵列反应装置的组装示意图

图 10B 为图 10A 的分解图

图 11A 为图 10A 中芯片结构示意图

图 11B 为图 11A 的俯视图

图 12A 为图 10A 中盖片结构示意图

图 12B 为图 12A 的俯视图

图 13A 为芯片上只有一个点阵区域的微阵列反应装置的组装示意图

图 13B 为图 13A 的分解图

图 14A 为图 13A 中芯片结构示意图

图 14B 为图 14A 的俯视图

图 15A 为图 13A 中盖片结构示意图

图 15B 为图 15A 的俯视图

图 16A 为芯片上只有一个点阵区域的微阵列反应装置的组装示意图

图 16B 为图 16A 的分解图

图 17A 为图 16A 中芯片结构示意图

图 17B 为图 17A 的俯视图

图 18A 为图 16A 中盖片结构示意图

图 18B 为图 18A 的俯视图

图 19A 为使用本发明的微阵列反应装置进行的核酸杂交扫描结果

图 19B 为使用普通芯片、普通盖片进行的核酸杂交扫描结果

图 19C 为使用普通芯片、普通盖片与本发明的微阵列反应装置进行的核酸杂交扫描结果信号值的比较

具体实施方式

实施例 1、微阵列反应装置

如图 1A 与图 1B 所示，本实施例的微阵列反应装置的核心部分由载玻片 1、围栏 2 与盖片 3 共三部分组成。其中，围栏 2 将载玻片 1 上的 4 个点阵区域予以完全相互分隔，在每个点阵区域内固定微阵列探针点；盖片 3 具有 4 个凸台，还具有支撑结构；4 个点阵区域与 4 个凸台之间形成 4 个反应空间，反应空间的体积由支撑结构的高度及凸台的面积控制。图 1A 与图 1B 的盖片 3 没有通孔。

如图 2A 和图 2B 所示，围栏 2 将载玻片 1 分割成为 4 个互不渗透的点阵区域，在每一个点阵区域内固定有微阵列探针点，围栏 2 所围的区域都是封闭的，形状是长方形。围栏 2 的厚度大约是 1 mm。围栏 2 的材料是贴有双面胶的橡胶板材，通过冲压工艺制造。载玻片 1 与围栏 2 二者之间利用机械手粘贴。

如图 3A 和 3B 图所示，盖片 3 的表面具有与载玻片 1 上点阵区域数量相同的凸台 4，并具有支撑结构 5。支撑结构 5 用于限定盖片与载玻片的相对位置，在盖片凸台 4 与点阵区域间形成具有一定高度的反应空间。每个反应空间中的反应液与其接触的载

玻片 1 表面微阵列探针可以独立进行反应，因此可以在同一芯片上平行进行若干组相同的反应，考核重现性与均一性；也可以同时分别进行不同的反应，同时检测多个样品或指标。各个反应空间之间保持足够的距离，并有围栏 2 隔挡，可以避免不同样品（反应液）间的交叉污染，进而提高反应的可靠性。盖片 3 上的凸台 4 表面形状可以是平面，也可以是曲面，其面积为 49 mm^2 ，高度是 0.8mm。支撑结构 3 的高度为 1mm。通过控制支撑结构 5 与盖片 3 上凸台 4 的高度差可以控制反应空间的高度，即反应液膜的厚度。反应空间高度是 0.2mm。盖片 3 的材料是聚碳酸酯，采用注塑工艺加工制造。在本实施例中可以先向芯片的点阵区域或盖片的凸台上加样品（反应液），然后盖上盖片，在凸台下面形成具有一定厚度的反应液膜。

实施例 2、盖片上有通孔的微阵列反应装置

如图 4A 和图 4B 所示，本实施例的微阵列反应装置的核心部分由载玻片 1、围栏 2 与盖片 3 共三部分组成。其中，围栏 2 将载玻片 1 上的 4 个点阵区域予以完全相互分隔，在每个点阵区域内固定微阵列探针点；盖片 3 具有 4 个凸台，还具有支撑结构；4 个点阵区域与 4 个凸台之间形成 4 个反应空间，反应空间的体积由支撑结构的高度及凸台的面积控制。图 4A 和图 4B 的盖片 3 有加样孔。

如图 5A 和图 5B 所示，围栏 2 将载玻片 1 分割成为 4 个互不渗透的点阵区域，在每一个点阵区域内固定有微阵列探针点，围栏 2 所围的区域都是封闭的，形状是长方形。围栏 2 的厚度大约是 0.8mm。围栏 2 的材料是贴有双面胶的橡胶板材，通过冲压工艺制造。载玻片 1 与围栏 2 二者之间利用机械手粘贴。

如图 6A 和图 6B 所示，盖片 3 在有凸台的位置具有通孔 6，其余部分与实施例 1 相同，通孔位于凸台区域，通孔的截面形状是圆形，圆孔的直径 2mm。通孔 6 用注塑方法加工。在本实施例中可先将盖片 3 加盖在载玻片 1 上并对正，然后通过盖片上的通孔 6 从盖片背面加反应液。毛细现象有利于在凸台下面形成一层具有一定厚度的反应液膜，液膜的面积与凸台面积相当。这不仅在很大程度上避免了气泡的产生，而且方便了盖片操作。

实施例 3、具有一个凸台的微阵列反应装置

如图 7A-图 9B 所示，盖片 3 上有一个凸台 4、支撑结构 5 和两个加样孔 6，载玻片 1 上没有围栏 2。该装置可以用于点阵区域较大的情况，如做基因表达谱。

实施例 4、具有两个凸台的微阵列反应装置

如图 10A-图 12B 所示，盖片 3 上有两个凸台 4 和支撑结构 5。凸台 4 的截面积是长方形。载玻片 1 上没有围栏 2。盖片 3 在有凸台的位置具有通孔 6，通孔 6 位于凸台区域，通孔的截面形状是圆形，圆孔的直径 2mm。

实施例 5、具有一个点阵区域的微阵列反应装置

如图 13A-图 15B 所示，这一实施例的盖片 3 上只有一个凸台 4，凸台 4 上具有一个加样孔 6。图中所示盖片 3 的材料是塑料；芯片 1 的材料是玻璃与塑料的组合体；盖片 3 与芯片 1 之间为可拆卸连接。

实施例 6、具有一个点阵区域的微阵列反应装置

如图 16A-图 18B 所示，这一实施例的盖片 3 上只有一个凸台 4，凸台 4 上具有一个加样孔 6。图中所示盖片 3 的材料是塑料；芯片 1 的材料是玻璃与塑料的组合体；盖片 3 与芯片 1 之间为轴与孔的装配关系。

实施例 7、微阵列反应装置在核酸杂交中的应用

分别利用实施例 2 的微阵列反应装置与普通芯片、普通盖片的微阵列反应装置进行 SARS 病毒的检测，采用相同的样品、相同的探针、相同的杂交条件、相同的清洗条件、相同的扫描参数、8 个点阵重复。扫描结果如图 19A 和图 19B 所示，图中四个角部的点为 HEX 点，靠近中间的四个点为相同的探针（SARS 病毒诊断 11 号探针）。以 HEX 点信号对 11 号探针信号进行归一化处理，归一化后的 11 号探针信号的平均值与标准方差的比较如图 19C 所示，表明本发明的微阵列反应装置明显优于使用普通芯片、普通盖片的微阵列反应装置。

003-006-01

1

说 明 书 附 图

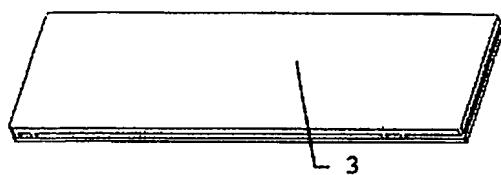


图 1A

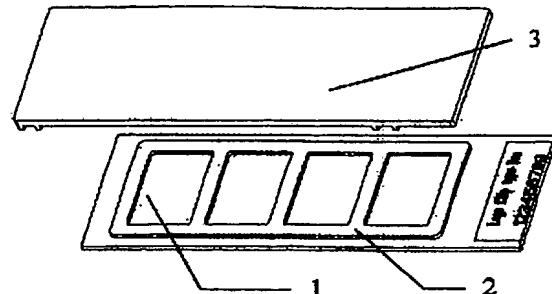


图 1B

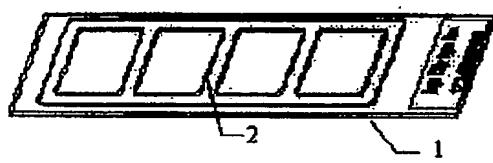


图 2A

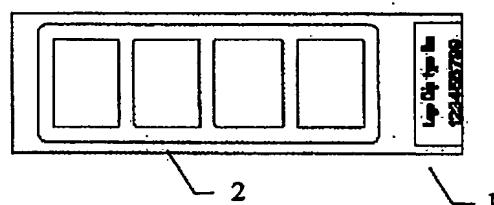


图 2B

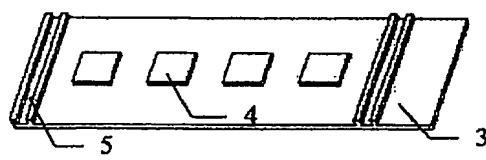


图 3A

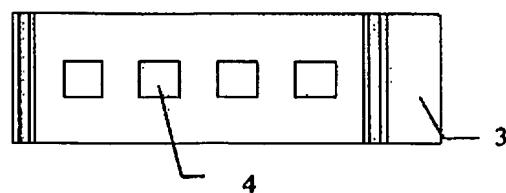


图 3B

003-006-01

18

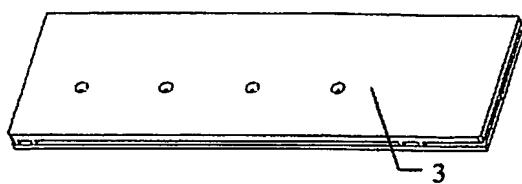


图 4A

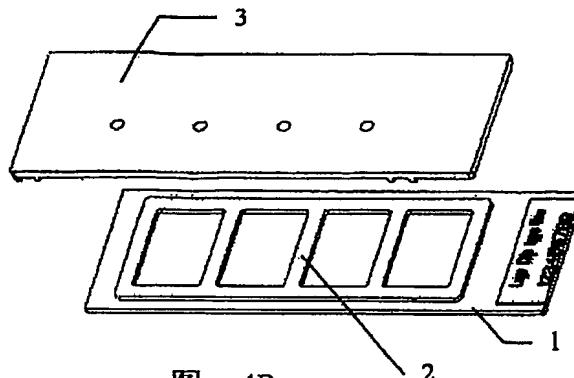


图 4B

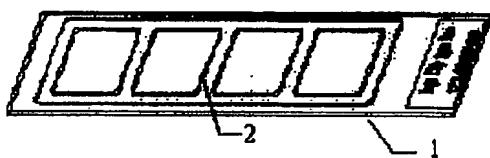


图 5A

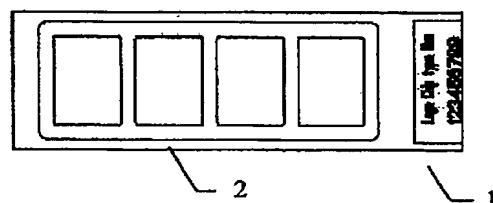


图 5B

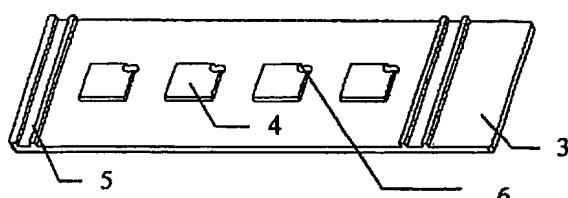


图 6A

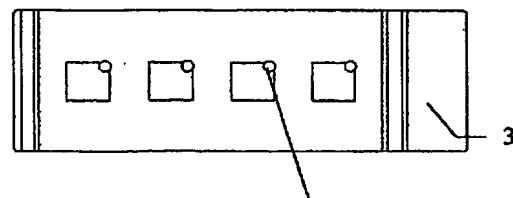


图 6B

003·006·01

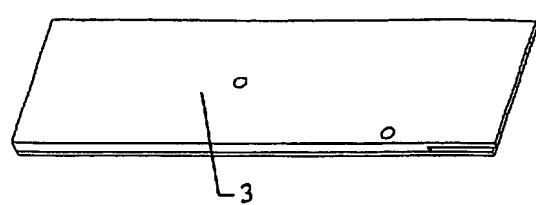


图 7A

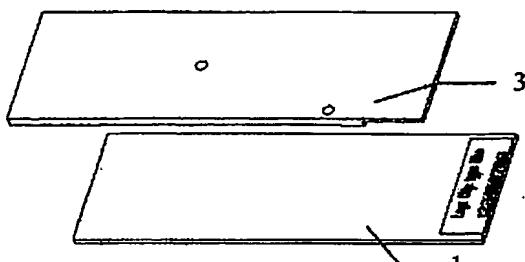


图 7B

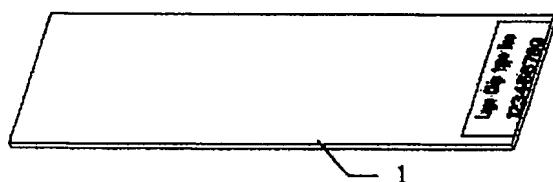


图 8A

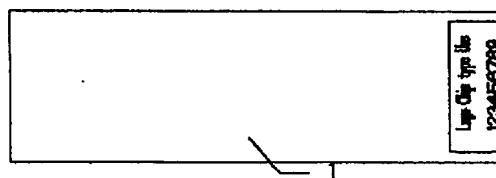


图 8B

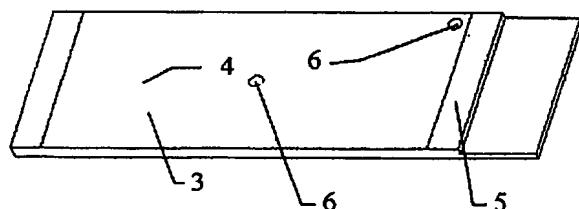


图 9A

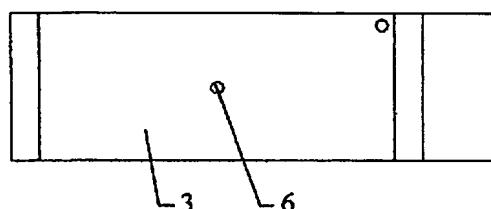


图 9B

003-003-01

26

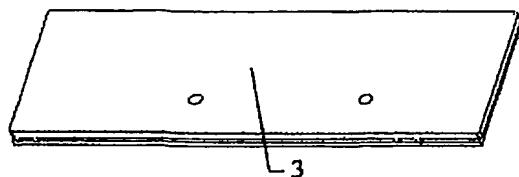


图 10A

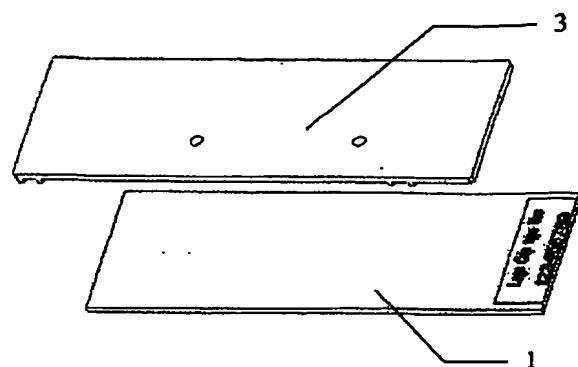


图 10B

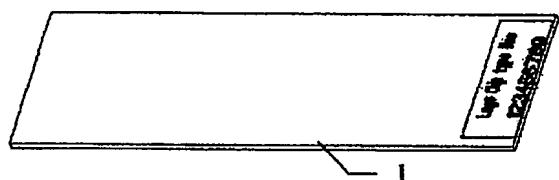


图 11A

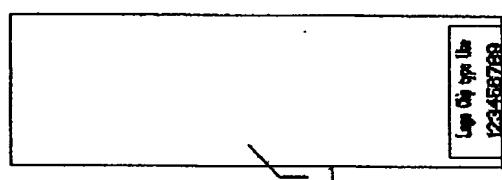


图 11B

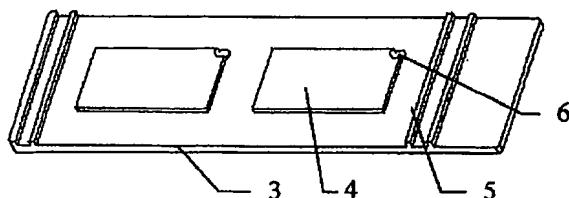


图 12A

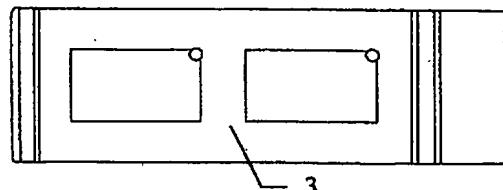


图 12B

00·00·01

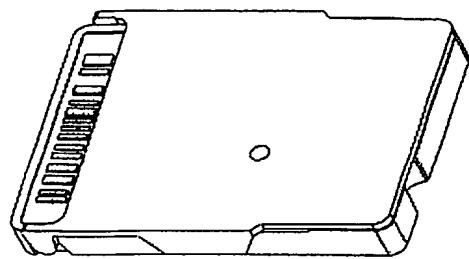


图 13A

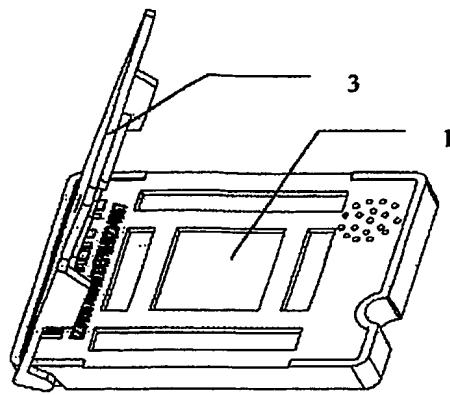


图 13B

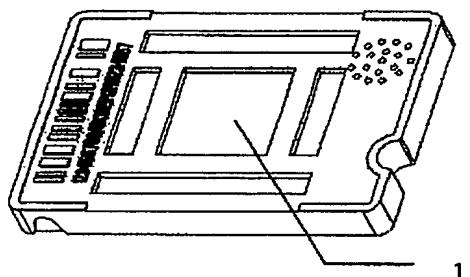


图 14A

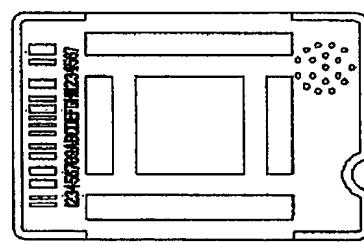


图 14B

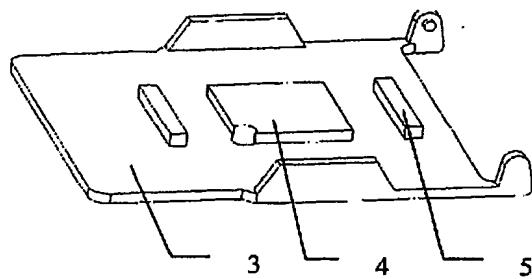


图 15A

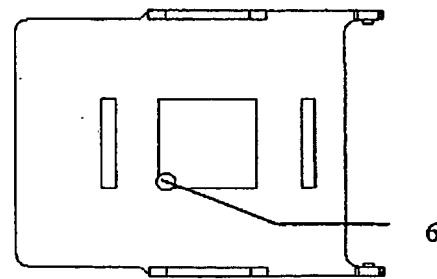


图 15B

00-00-01

22

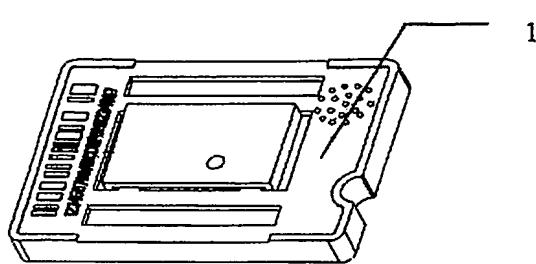


图 16A

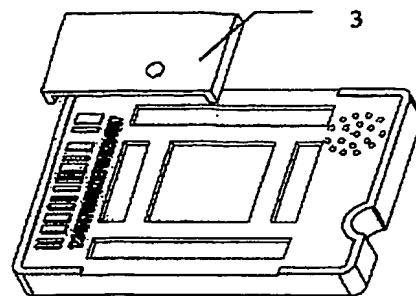


图 16B

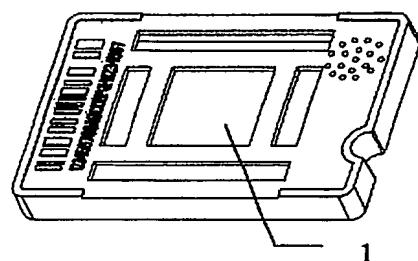


图 17A

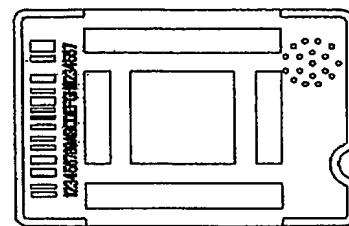


图 17B

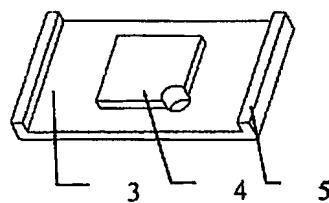


图 18A

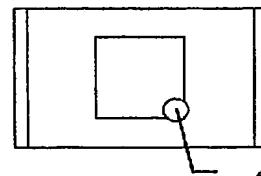


图 18B

003.003.03

23

BEST AVAILABLE COPY

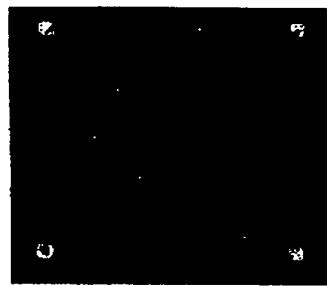


图 19A



图 19B

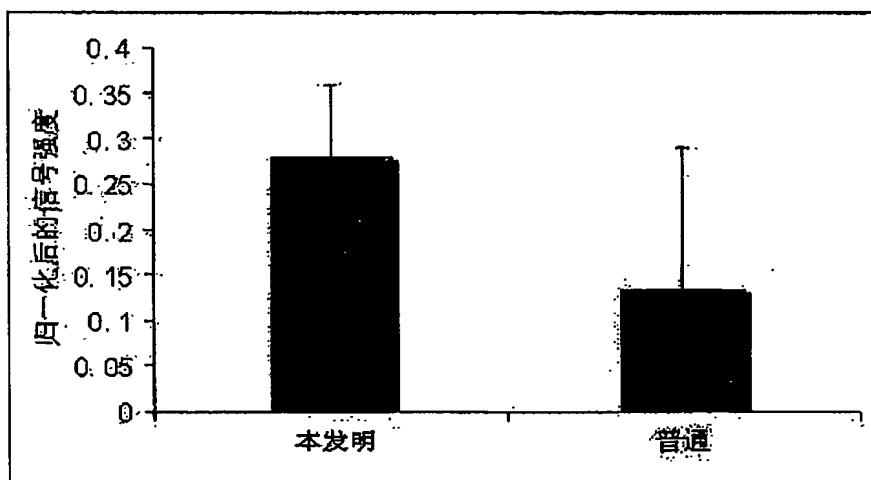


图 19C